



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Sommareksem hos islandshäst - Patogenes och behandlingsmöjligheter

Anna Moe

*Uppsala
2016*

Sommareksem hos islandshäst - Patogenes och behandlingsmöjligheter

Insect bite hypersensitivity in icelandic horses - Pathogenesis and treatment options

Anna Moe

Handledare: Lena Olsén, Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:59

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: sommareksem, islandshäst, patogenes, behandling, immunterapi, glukokortikoider, antihistamin, prevention

Key words: insect bite hypersensitivity, icelandic horse, pathogenesis, treatment, immunotherapy, glucocorticoids, antihistamines, prevention

Sveriges lantbruksuniversitet

Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLL

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Epidemiologi	3
Etiologi	4
Immunopatogenes	5
Diagnosticering	7
Behandlingsmetoder.....	7
Glukokortikoider.....	7
Antihistamin.....	9
Immunterapi	11
Prevention	12
Diskussion	13
Referenslista	17

SAMMANFATTNING

Sommareksem är en multifaktoriell återkommande dermatit som drabbar över hälften av alla importerade islandshästar. Sjukdomen är säsongsbetonad och utlöses av bett från *Culicoides* spp vilket resulterar i mild till kraftig pruritus med svåra symtom som följd. Denna litteraturstudie tar upp patogenesen bakom sjukdomen samt några av de behandlingsalternativ som finns tillgängliga idag.

Sommareksem är en immunoglobulin E-medierad överkänslighet typ 1 som tycks bero på en obalans mellan T-hjälparcell typ 1-, T-hjälparcell typ 2- samt det regulatoriska T-hjälparcellsvaret. Oaffekterade hästar tycks utveckla ett T-hjälparcell typ 1-svar medan affekterade individer reagerar med ett överdrivet T-hjälparcell typ 2-svar och producerar stora mängder immunoglobulin E-antikroppar. Islandshästar tycks reagera med ett starkare T-hjälparcell typ 2-svar än andra raser och det inflammatoriska svaret ser även olika ut inom rasen beroende på om de är importerade från Island eller inhemska. *Culicoides* spp existerar inte på Island och då hästarna inte utsätts för *Culicoides*-allergen som unga tycks heller ingen immunitet utvecklas.

Behandlingen av sommareksem baseras dels på att undvika allergenexponering samt dels på symtombehandling med antihistamin och glukokortikoider. Immunterapi finns att tillgå men tycks hittills ge sämre resultat vid behandling mot sommareksem jämfört med andra allergier hos häst. Mycket forskning bedrivs dock inom detta område för närvarande. Glukokortikoider såsom dexametason och prednisolon förefaller lindra akuta symtom effektivt men bör ej användas vid långtidsbehandling då de verkar brett och därmed genererar en del oönskade effekter. Antihistaminet cetirizin tycks lämpa sig väl för långtidsbehandling av sommareksem. Ytterligare forskning krävs dock för att bestämma hur behandlingsupplägget bör se ut för att optimera läkemedlets effekt.

Då ingen behandlingsmetod tycks fullständig för sig verkar en kombination av antihistamin och glukokortikoider ihop med adekvata preventiva åtgärder så som miljöoptimering, insektsrepellering och skyddande täcke vara det mest optimala i dagsläget.

SUMMARY

Insect bite hypersensitivity is a multifactorial recurrent dermatitis affecting more than half of all imported Icelandic horses. It is a seasonal disease and is triggered by the bites of *Culicoides* spp resulting in mild to severe pruritus with severe symptoms as a result. The focus of this study is to discuss the pathogenesis of the disease, as well as some of the treatment options available today.

Insect bite hypersensitivity is an immunoglobulin E-mediated hypersensitivity type 1, which appears to be due to an imbalance between the T-helper cell type 1-, T-helper cell type 2-, and the regulatory T-helper cell response. Unaffected horses appear to develop a T-helper type 1 response, while affected individuals react with an excessive T-helper type 2 response and produce large amounts of immunoglobulin E antibodies. Icelandic horses seem to react with a stronger T-helper cell type 2 response than other breeds, and the inflammatory response also looks different within the breed, depending on whether they are imported from Iceland or domestic. *Culicoides* spp does not exist on Iceland, and hence, the horses are not subjected to the *Culicoides* allergen as young, and no immunity appear to develop.

The treatment of insect bite hypersensitivity is partly based on avoidance of allergen exposure, and partly on symptomatic treatment with antihistamines and glucocorticoids. Immunotherapy is available but seems to generate poorer results in the treatment of insect bite hypersensitivity compared to other allergies in horses. However, a lot of research is conducted in this area at present. Glucocorticoids such as dexamethasone and prednisolone appear to relieve acute symptoms effectively but should not be used as a long time treatment as they act on multiple pathways and thus generate some unwanted effects. The antihistamine cetirizine seems to be well suited for long-term treatment of insect bite hypersensitivity. However, further research is required to determine which treatment regime is needed to optimize the effect of the drug.

Since no treatment seems adequate on its own, a combination of antihistamines and glucocorticoids, together with adequate preventive measures such as environmental optimization, and the use of insect repellants and protective blankets appears to be the most optimal solution today.

INLEDNING

Sommareksem är den vanligaste allergiska hudåkomman hos häst. Sjukdomen är säsongsbetonad och orsakas av svidknottsbett. (Fadok *et al.*, 1990). Islandshästen är en av de hårdast drabbade raserna, över 50% av importerade islandshästar utvecklar eksem efter två år eller fler (Björnsdottir *et al.*, 2006). Det främsta symtomet är pruritus av varierande svårighetsgrad som åsamkar hästen lidande under en stor del av året samt sänker hästens ekonomiska värde. Sommareksem är en multifaktoriell sjukdom där såväl genetiska som miljömässiga faktorer spelar in (Björnsdottir *et al.*, 2006; Eriksson *et al.*, 2008).

Denna litteraturstudie ämnar svara på frågan hur sommareksem hos islandshäst behandlas i Sverige. Fokus har legat på behandling med glukokortikoider, antihistamin samt immunterapi. Utöver detta tas åkommans patogenes upp då förståelsen för mekanismerna bakom ökar och ligger till grund för vidareutvecklingen av behandlingsmetoderna. Preventiva åtgärder tas upp då förebyggandet av allergenexponering är främsta åtgärden vid sommareksem hos häst idag. Frågeställningen lyder således: Hur ser immunopatogenesen ut och vilka behandlingsmöjligheter finns för islandshästar med sommareksem?

MATERIAL OCH METODER

Litteratur erhöles genom sökning i databaserna Web of Science, PubMed och Google Scholar. Sökorden som använts är (horse* OR equin* OR equid*) AND ("insect bite hypersensitivity" OR dermatitis OR eczema OR "sweet itch" OR "*Culicoides* hypersensitivity"). Dessa har kombinerats med (immunotherapy OR vaccine), (glucocorticoid*), (antihistamin*) samt (prevent* OR treat*) samt olika relevanta substansnamn såsom dexametason och cetirizin. Då sökningarna stundom innefattat över 100 träffar gjordes avgränsningar där endast veterinärmedicinska studier visades.

Studielitteratur har i viss mån använts för att hämta allmän fakta. Reviewartiklar och böcker har använts för att hitta fler referenser. För information gällande läkemedelssubstanter och dess användning i Sverige användes FASS.

LITTERATURÖVERSIKT

Epidemiologi

Prevalensen för sommareksem varierar mellan länder och mellan raser. Islandshästar drabbas hårt vid export från Island till övriga Europa, troligtvis då de som unga inte blivit exponerade för allergenerna i svidknottsaliv eftersom *Culicoides* spp inte finns på Island (Björnsdottir *et al.*, 2006). Prevalensen hos avkommor födda utanför Island ligger runt 5%, liksom för övriga hästraser. Bland islandshästar importerade som nyavvanda är prevalensen på samma nivå som för de inhemska hästarna. Den låga importåldern exponerar dem för allergenerna redan vid 7-10

månaders ålder. Detta föreslår att utvecklingen av immunologisk tolerans föregår under längre tid än vad forskarna tidigare trott (Sommer-Locher *et al.*, 2012).

Även klimatet spelar roll för prevalensen. Generellt sett ses dock inte kliniska tecken på sjukdom förrän vid 2-4 års ålder trots att hästarna vistas i samma miljö hela uppväxten (Steinman *et al.*, 2003; van Grevenhof *et al.*, 2007).

Etologi

Sommareksem är en vanlig sjukdom hos islandshästar och beror på en störning i immunsystemet. Det är en multifaktoriell sjukdom där både miljömässiga och genetiska faktorer spelar in. Hästarna utvecklar en allergisk reaktion mot proteiner som finns i saliven hos insekter från släktet *Culicoides* som ingår i familjen svidknott (Ferroglio *et al.*, 2006). Även andra blodsugande insekter kan ge allergiska reaktioner. Detta tros bero på en immunoglobulin E-medierad korsreaktivitet mellan fylogenetiskt bevarade salivallergener hos insekternas genus (Schaffartzik *et al.*, 2010).

Det tydligaste symtomet är pruritus. Hästarna kliar sig vilket ger håravfall, förtjockad hud, skorpbildning, fjällning, fibros, hypertrofi av epidermal vävnad, hyperkeratos och lichenifikation, en förtjockning av huden med vågformat utseende. Då *Culicoides* spp. föredrar att sticka längs rygglinjen i man- och svansroten samt längs den ventrala mittlinjen och ibland i öronen, är det här lesionerna ses (Braverman, 1988). Sommareksem är säsongsbetonat och hästarna uppvisar symtom under de varmare månaderna då *Culicoides* spp. är aktiva och kan således vara helt symtomfria under vintermånaderna. Sommareksem har en tendens att bli gradvis kraftigare och i svåra kroniska fall kan symtomen kvarstå året runt (Riek, 1953).



Bild 1. Islandshäst med sommareksem. Vänster: Vågig mankam. Mitten: Kraftig skorpbildning i ansikte och öron. Höger: Juver och ventrala mittlinjen hos affekterad islandshäst (Anna Moe, 2015).

Immunopatogenes

Sommareksem är en immunoglobulin E-medierad överkänslighet typ 1 (Wagner *et al.*, 2006) där histamin, leukotriener och blodplättsaktiverande faktorn är viktiga mediatorer (Foster *et al.*, 1995). Typ 1 överkänslighet medieras av antikropp Immunoglobulin E (IgE). Hos friska hästar produceras antikroppar mot antigen utan att detta leder till sjukdom. Hästar med överkänslighet typ 1 däremot får en övervikt av T-hjälparcell typ2 (Th2)-svar och producerar stora mängder IgE-antikroppar (Tizard, 2013).

Förenklat kan det beskrivas som att allergen tas upp av en antigenpresenterande cell som sedan presenterar det för en naiv T-hjälparcell (CD4+ Th-cell). Dessa differentierar sedan till Th1-celler, Th regulatoriska celler (Treg) eller Th2-celler. Th1-celler är involverade i försvaret mot virus och intracellulära bakterier och induceras av cytokinerna interferon-gamma (IFN- γ) och interleukin-12 (IL-12). De associeras med den fördröjda typ 4 hypersensitiviteten. Treg reglerar Th2-svaret bland annat med hjälp av de antiinflammatoriska cytokinerna IL-10 och Transforming Growth Factor (TGF)- β (Janefjord, 2006).

Th2 svaret är det dominerande vid extracellulära patogener. De viktigaste cytokinerna är IL-4, IL-5 samt IL-13. Vid ett Th2-svar stimuleras B-cellerna att producera allergenspecifikt IgE som binder till mastcellers yta och sedan korsbinder till allergenet. Detta leder till degranulering av mastcellerna och frisättning av mediatorer som histamin, serotonin, prostaglandiner och leukotriener. Mediatorerna sätter igång kaskader som ger upphov till de allergiska symtomen. Till en början kan både Th1- och Th2-svar utvecklas men då de verkar hämmande på varandra tar ett svar över (Tizard, 2013).

Islandshästar tycks reagera med ett kraftigare IgE-svar än andra raser. Schurink och medarbetare (2014) analyserade skillnaderna på IgE-svaren hos affekterade och oaffekterade islandshästar och shetlandsponnyer. Studien visade att skillnaden i IgE-reaktivitet skiljde kraftigast mellan oaffekterade och affekterade islandshästar. Vidare visade studien att oaffekterade shetlandsponnyer hade betydligt högre IgE-reaktivitet än dito islandshästar. De fann ingen signifikant skillnad mellan raserna hos affekterade individer. Slutligen kunde forskarna visa på ett samband mellan IgE-reaktiviteten och svårighetsgraden på symtomen hos affekterade hästar. Studien förklarar inte om islandshästarna var importerade eller inte. Forskarna nämner även att IgE-reaktiviteten sjönk kraftigt med åldern hos shetlandsponnyerna medan den ökade hos islandshästarna (Schurink *et al.*, 2014).

Hamza och medarbetare (2008) visade att affekterade utlandsfödda islandshästar producerar högre nivåer IL-4 samt lägre nivåer IL-10 och TGF- β än oaffekterade. Vidare visade studien att hästar importerade från Island hade ytterligare förhöjda IL-4 värden och lägre TGF- β än båda

ovan nämnda grupper. Forskarna gick vidare med detta och fann att transkriptionsfaktorn för Treg, FoxP3, fanns i lika mängd hos både affekterade och oaffekterade hästar. Dock uttrycktes den betydligt mindre hos affekterade hästar vid allergenstimulering (Hamza *et al.*, 2012). I en senare studie undersökte Hamza och medarbetare (2013) huruvida Tregs undertryckande funktioner var försämrade hos affekterade islandshästar och hur dessa då skulle kunna återställas. Forskarna fann att både RetA/Rapa (en kombination av retinsyra och rapamycin) och rIL-2/rTGF- β 1 (en kombination av rIL-2 och rTGF- β 1) genererade lägre nivåer IL-4 och högre nivåer FoxP3 IL-10 celler. RetA/Rapa genererade dock signifikant lägre nivåer än rIL-2/rTGF- β 1. Både rIL-2/rTGF- β 1 och RetA/Rapa tycktes även ha en återställande effekt på Treg-svaret.

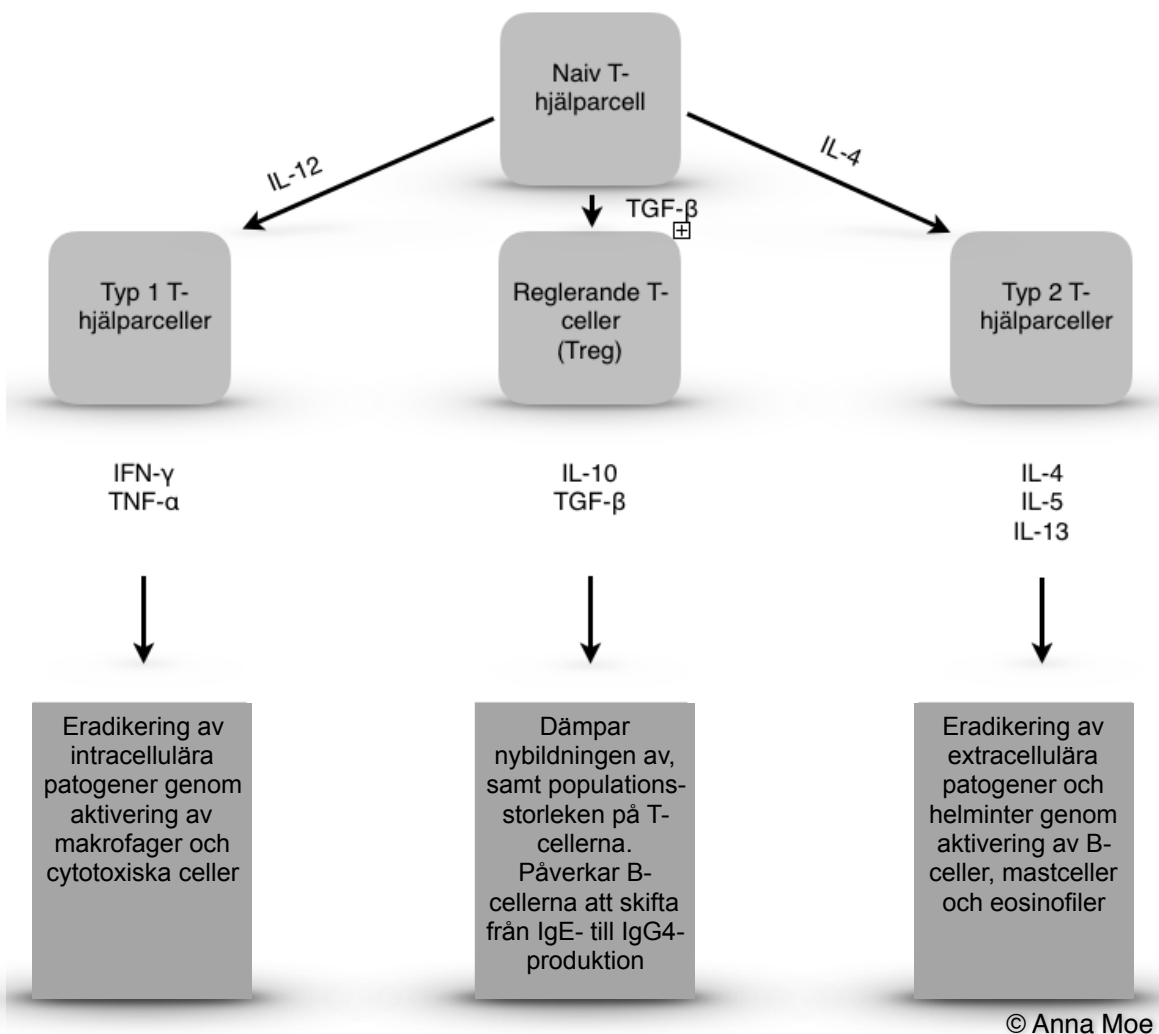


Bild 2. Differentiering av naiva T-hjälparceller samt inverkan av cytokiner (Anna Moe, 2016). Sammanfattningen tycks bero på en obalans mellan Th1-, Th2- och Treg-immunsvar (Jonsdottir *et al.*, 2015).

I en nyligen publicerad studie injicerades två grupper shetlandsponnyer med helkroppsextrakt av *Culicoides obsoletus*. Den ena gruppen bestod av friska individer och den andra av hästar med sommareksem. Hudbiopsier visade på ett tydligt Th2-vridet svar hos de affekterade hästarna men även att det hos de friska individerna producerats ett Th1-vridet svar. (Meulenbroeks *et al.*, 2015).

Det finns stora likheter mellan sommareksem hos hästar och atopiska eksem hos människor. Vid atopiska eksem spelar hypersensitivitet typ fyra, en fördröjd reaktion, stor roll. Likheten åkommorna emellan talar för att det i den kroniska fasen av sommareksem kan finnas en betydelse av typ IV-reaktionerna (Schaffartzik *et al.*, 2012). Ett fåtal studier har visat på fördröjda reaktioner hos hästar med sommareksem, bl a en gjord av Fadok och Greiner (1990), men det finns idag inga klara bevis som styrker detta.

Diagnosticering

Diagnosticeringen av sommareksem baseras ofta på anamnes och kliniska tecken. Det finns en del diagnostiska tester. Inkubering av leukocyter med specifika allergener med efterföljande mätning av mängden inflammatoriska mediatorer är ett sätt. Vidare kan storleken på kvaddlarna, de histaminutlösta hudrodnaderna, mätas efter intradermal injektion av allergen eller analys av allergenspecifika IgE i serum med ELISA utföras. Det finns dock ett flertal faktorer som påverkar sensitiviteten, och därmed och säkerheten hos testerna. T ex var andelen positiva resultat signifikant större under den period hästarna utsattes för insektsbett än den var sex månader senare (Schurink *et al.*, 2014). Det har även visat sig att 38% av friska hästar över tre års ålder reagerar positivt på *Culicoides*-allergenextrakt, vilket gör att testerna endast kan användas för att diagnostisera *Culicoides*-inducerad allergi hos hästar som redan uppvisar allergiska symtom (Wagner *et al.*, 2009).

Behandlingsmetoder

Glukokortikoider

Glukokortikoider produceras naturligt i binjurebarken. Glukokortikoider stimulerar glukoneogenes och glykogenolys, de har effekter på salt-vattenbalansen och påverkar även fettomsättningen. De har en katabol effekt på muskulatur, hud, bindväv och ben och kan verka tillväxthämmande på växande individer. Glukokortikoider verkar även hämmande på immunsystemet och antiinflammatoriskt genom att påverka transkriptionen av specifika gener som inverkar vid inflammatoriska och immunologiska reaktioner. Detta resulterar i reducerad cytokin- och prostaglandininducerad inflammation, minskad leukocytmigration från blodkärl till det inflammerade området samt apoptosinduktion i lymfocyter och eosinofila celler. Den breda effekten av glukokortikoider begränsar dock dess användning, framförallt vid långvariga behandlingsupplägg (Sturfelt *et al.*, 2016). Därför används ibland andra substanser såsom

antihistamin, fosfodiesteras samt omega-3 och -6 fettsyror i kombination med glukokortikoider för att kunna minska dosen och/eller helt fasa ut dem (Yu, 2014).

I Sverige finns fyra godkända glukokortikoidpreparat för häst, alla för systemsikt bruk. Tre dexametasonpreparat för injektion och ett oralt pulver med prednisolon (Läkemedelsindustriföreningen, 2015).

Dexametason

Dexametason är en potent syntetisk fluorsubstituerad kortikosteroid med omkring 25 gånger högre effekt än kortison. Den mineralkortikoida effekten är minimal (Läkemedelsindustriföreningen, 2015). Dexametason har bevisad effekt hos häst. I en studie från 2009 undersöktes huruvida dexametason påverkade reaktionen vid allergitester på häst. Fem hästar utan tecken på sommareksem gavs 20 mg dexametason intramuskulärt dagligen i sju dagar. Intradermala tester (IDT) och allergenspecifika IgE-serumtester gjordes innan första givan dexametason samt 3-4 timmar, 7 dagar och slutligen 14 dagar efter sista givan. IDT bestod av intradermala injektioner av koksalt, histamin och åtta allergenextrakt samt en efterföljande objektiv mätning av den histaminutlösta rodnaden. Dexametasonbehandling påverkade det intradermala allergitestet efter sju dagars behandling. Ingen påverkan sågs vid det allergenspecifika IgE-serumtestet. Den histaminutlösta hudrodnaden var signifikant mindre vid den sista behandlingsdagen (Petersen & Schott, 2009).

Nyligen påvisades ett samband mellan plasmakoncentrationen av dexametason och effekten av läkemedlet hos häst. Studien är en del i ett större forskningsprojekt. Forskarna fastställde först kinetiken för intramuskulär injektion av dexametason och mätte sedan effekten. En engångsdos dexametason-21-isonikonitatsuspension injicerades intramuskulärt hos sex hästar. Flertalet blodprover togs före, vid samt upp till trettio dagar efter injektionen. Plasman analyserades sedan och visade att dexametason var kvantifierbart i 8,3 (\pm 2,9) dagar. Även urinprover togs och där var dexametason kvantifierbart i 9,8 (\pm 3,1) dagar. Endogent kortisol användes som biomarkör och hämmades signifikant i 140 timmar. I nästa studie konfirmerades sambandet mellan dexametasonkoncentration och effekten på kortisol. I denna studie gavs sex hästar Dexadreson R vet., ett läkemedel innehållande dexametason-21-fosfatdinatriumsalt. Hästarna fick fyra behandlingar med olika doseringar. Vid behandlingarna fick hästarna först en intravenös bolusdos och direkt därefter en infusion med konstant hastighet som pågick i tre timmar. Doserna var (bolus + infusion) 0,1 + 0,07 μ g/kg, 1 + 0,7 μ g/kg samt 10 + 7 μ g/kg och gavs till samtliga individer i slumpmässig ordning. Vid kontrollbehandlingarna användes 0,9% natriumklorid och hästarna gavs samma volym som vid respektive dexametasonbehandling. Koncentrationen anpassades för att generera en infusionsvolymflödes hastighet på 0,2 ml / (kg · h). Blodprover togs innan bolusgivan samt vid flertalet tillfällen under och efter infusionen. Dexametason- och

kortisolnivåerna analyserades och med hjälp av en *turn over*-modell stärktes bevisen för ett samband mellan plasmakoncentration och hämning av kortisolnivåer. (Ekstrand *et al.*, 2014, 2015).

Prednisolon

Prednisolon är en medellångverkande icke-fluorsubstituerad kortikosteroid vars effekt uppskattas vara fyra gånger högre än den för kortisol. Prednisolon har även viss effekt på vatten- och elektrolytbalansen (Läkemedelsindustriföreningen, 2015).

En jämförande studie för behandling av luftvägsinflammation hos häst har visat att både dexametason och prednisolon lindrar symtomen trots fortsatt exponering av allergener. I studien gavs sju hästar med luftvägsinflammation prednisolon (2 mg/kg kroppsvikt) och dexametason (0,05 mg/kg kroppsvikt) *per os* i sju dagar. Förbättringen var större hos hästarna behandlade med dexametason och doseringen låg också lägre än vid prednisolonbehandling (Leclere *et al.*, 2010).

Biverkningar

Försiktighet krävs vid långvarig behandling med glukokortikoider på häst då många biverkningar med glukokortikosteroider finns rapporterade, såsom steroid hepatopati och iatrogen hyperadrenokorticism (Cohen *et al.*, 1992). Lokal glukokortikoidbehandling tycks minska risken för biverkningar dramatiskt. Detta då lokal behandling resulterar i betydligt lägre koncentrationer i blodet än vid systemisk behandling (Johanson *et al.*, 2002). Idag finns inga godkända lokalverkande glukokortikoider för häst men andra kan användas efter kaskadprincipen (Läkemedelsindustriföreningen, 2015).

Överdoserings av glukokortikoider kan även predisponera hästen för fång. Vissa veterinärer föredrar prednisolon framför dexametason då risken för fång tycks mindre vid prednisolonanvändning. Dexametason är mer potent och studier visar på ett samband mellan detta och en ökad risk för biverkningar hos häst. Det tycks även saknas studier där en ökad risk för fång setts vid prednisolonbehandling (Johnson *et al.*, 2002).

Antihistamin

Antihistamin används för att lindra allergiska reaktioner hos djur och människor. De verkar ofta som H1-receptorantagonister men somliga har även ytterligare antiinflammatoriska egenskaper. Första generationens antihistamin används även som antiemetika och hypnotikum då de korsar blod-hjärnbarriären och därmed genererar en sedativ effekt. Exakt hur antihistamin verkar är i dagsläget oklart men vid *in vitro*-studier minskar de den histaminmedierade glattmuskelkontraktionen i bronker, tarmar och uterus. Hos marsvin minskar de den vaskulära permeabiliteten och bronkospasmen som histamin orsakar (Rang *et al.*, 2014).

Det finns inga veterinärmedicinska preparat med antihistamin (Läkemedelsindustriföreningen, 2015) utan djur behandlas med humanmedicinska läkemedel efter kaskadprincipen (Statens Jordbruksverk, 2015).

Cetirizin

En studie visar att cetirizin i dosen 0,2-0,4 mg/kg kan hämma utvecklingen av kvaddlar efter en veckas behandling på varmblodiga travare. Sex friska hästar gavs doserna 0,2 mg/kg kroppsvikt samt 0,4 mg/kg kroppsvikt cetirizin *per os*. Den lägre dosen genererade efter tre på varandra följande doser med tolv timmars mellanrum plasmakoncentrationen 16 (\pm 4) ng/ml och formationen av kvaddlar kunde hämmas till 45% (\pm 23%). Den högre dosen gav, efter ytterligare fyra administreringar med tolv timmars mellanrum, en plasmakoncentration på 48 (\pm 15) ng/ml och kvaddelformationen hämmades till 68% (\pm 11%) (Olsén *et al.*, 2008).

Senare utfördes en större studie där forskarna undersökte farmakokinetiken och effekten av cetirizinbehandling på islandshästar med sommareksem. I studien ingick ursprungligen 157 hästar som uppvisat tecken på sommareksem under minst två säsonger innan studien. Studien var dubbelblindad och hästarna gavs 0,4 mg/kg kroppsvikt *per os* två gånger dagligen i tre veckor efter att de börjat visa tecken på sommareksem. Hästarna genomgick en klinisk undersökning och blodprover togs före och efter behandlingsperioden och svårighetsgraden av symtomen bedömdes av veterinär. Plasmakoncentrationen uppmättes till 18 ng/ml i snitt. Denna studie kunde dock inte visa på någon signifikant skillnad mellan cetirizinbehandlade hästar och placebo (Olsén *et al.*, 2011).

Nyligen utkom en studie där forskarna undersökt hur cetirizin binder till ekvint serumalbumin på molekylärnivå. De fann bland annat att cetirizin binder till två oväntade platser, en fettsyrebindningsplats samt en ny bindningsplats (CBS1) som hittills varit okänd. Förhoppningen hos forskarna är att detta bidrar till ökad förståelse för farmakokinetik och utvecklandet av antihistaminära läkemedel (Handing *et al.*, 2016).

Övriga antihistamin

Hydroxyzine är en första generationens antihistamin som har bevisad effekt hos häst. Petersen & Schott (2009) undersökte huruvida dexametason och hydroxyzin påverkade reaktionen vid allergitester på häst. Forskarna fann att hydroxizinbehandling gav en signifikant minskning av kvaddelstorlek. Ingen påverkan sågs dock vid allergenspecifika IgE-serumtestet och liksom vid dexametasonbehandlingen var den histaminutlösta hudrodnaden signifikant mindre först vid sista behandlingsdagen.

Antihistaminet fexofenadin och dess farmakokinetik samt -dynamik undersöktes tidigare av en svensk forskargrupp. Då biotillgängligheten var 2,6% efter oral administration med dosen 10 mg/

kg kroppsvikt kan fexofenadin inte rekommenderas som behandlingsalternativ till häst (Olsén *et al.*, 2006). Detta gäller även för antihistaminet klemastin. Törneke och medarbetare (2003) undersökte klemastins farmakokinetik och -dynamik hos friska hästar och fann att biotillgängligheten var 3,4% vid oral administration av 200 µg / kg kroppsvikt. Vid intravenös administration (50 µg / kg kroppsvikt utspädd i 80 ml 0,9% natriumklorid) krävdes 3-4 medicineringstillfällen per dygn för att upprätthålla adekvat plasmakoncentration.

Vidare undersökte en japansk forskargrupp nyligen möjligheten att behandla hästar med d-klorfeniramin (CPM). CPM är en histamin H1-receptorantagonist ur första generationens antihistamin. Studien visade dock på betydligt sämre farmakokinetik och -dynamik än andra, tidigare studerade antihistamin (Kuroda *et al.*, 2013). I Sverige fanns tidigare ett veterinärmedicinskt läkemedel innehållande klorfeniramin. Det avregistrerades dock i oktober 1969 och idag finns inga läkemedel med substansen att tillgå (Läkemedelsindustriföreningen, 2015).

Biverkningar

Ingen av de studier jag läst rapporterar om biverkningar bland antihistamin.

Immunterapi

Immunterapi innebär att små mängder allergen injiceras regelbundet under en längre tid. På så sätt ökar toleransen för allergenet och allergisymtomen försvinner. Mängden allergen ökas försiktigt för att så småningom uppnå en underhållsdos. Injektionerna stimulerar produktionen av IgG snarare än IgE och minskar rekryteringen av inflammatoriska celler. De leder till en förskjutning i det dominanta T-hjälparsvaret från Th2 till Th1 (Tizard, 2013).

Hos hästar ges underhållsdosen vanligtvis en gång i månaden (Rashmir-Raven *et al.*, 2015). I dagsläget är dock immunisering inte en komplett behandling. Det kan ta upp emot ett år innan full effekt erhålles och de flesta hästar kräver livslång behandling (Yu, 2014). Desensibilisering verkar dock vara mer effektivt på hästar med miljöallergier än för hästar med insektallergier (Rashmir-Raven *et al.*, 2015).

Immunterapi har genom året gett varierande resultat på grund av avsaknaden av standardiserade tester. Hittills har nitton stycken culicoida spottkörtelproteiner upptäckts (Jonsdottir *et al.*, 2015). Rekombinerade spottkörtelsallergener har potentialen att förbättra både diagnosticeringen och effekten av desensibilisering då en bättre överensstämmelse erhålls. Dessutom minskar biverkningarna och utspädnings effekterna av de icke-antigena komponenterna som erhålls vid användandet av hela råextrakt av *Culicoides* (Yu, 2014).

I en pilotstudie som kom ut 2015 vaccinerades 12 islandshästar med fyra olika rekombinerade allergener från *Culicoides nubeculosus* i kombination med en Th1-fokuserande adjuvant. Adjuvanten valdes i ett försök att balansera upp den hypotiserade obalansen mellan Th1-, Th2- samt Treg-svaret. Hälften av hästarna injicerades intradermalt och hälften intralymfatiskt. I båda grupper fick tre av hästarna en speciell adjuvant kallad IC31.

Studien visade att de vaccinerade hästarnas genererade IgG-antikroppar hade kapacitet att delvis förhindra IgE-antikroppar från hästar med sommareksem att binda till de rekombinerade allergenerna. Vidare kunde forskarna visa på att den nya adjuvanten genererade en ökad produktion av den regulatoriska cytokinen IL-10. Ingen allergenspecifik IgE-reaktion och inga tecken på IgE-medierade reaktioner framkallades hos hästarna. Författarna till studien tror sig ha hittat en bra start för utvecklandet av desensibilisering och behandling av sommareksem (Jonsdottir *et al.*, 2015).

Prevention

Reducerad allergenexponering är i dagsläget den viktigaste delen i behandlingen av sommareksem. Detta förhindrar att symtom uppstår, medan dagens behandlingsmetoder i regel behandlar symtomen efter att de uppstått.

Miljö

Miljön hästen vistas i påverkar prevalensen av sommareksem. Ljung- och skogsbeväxta områden med låg vindhastighet och ett varmt, torrt klimat har visat sig gynna blodsugande insekter såsom *Culicoides* spp och i dessa områden ser vi också en ökad prevalens av sommareksem hos häst (Steinman *et al.*, 2003; van Grevenhof *et al.*, 2007). Höga altituder har också visat sig minska prevalensen. Finmaskade myggnät som skydd för fönster och dörrar i stallar och lösdrifter tycks vara ett effektivt skydd mot insekter. Vid inackordering i lösdriftsstall är även fläktar som genererar vindhastigheter uppåt 10-15 km/h att rekommendera då *Culicoides* spp är dåliga flygare (von Niederhäusern *et al.*, 2015). *Culicoides* är som mest aktiva då solen går upp och ner vilket gör att uppställning över natten minskar exponeringen. Skyddande täcken har också visat sig hindra bitande insekter. Täckade hästar som stod uppstallade om natten hade signifikant lindrigare symtom än hästar som fick endera eller inget av ovan nämnda åtgärder (Olsén *et al.*, 2011).

Repellerande medel

Insektrepellerande medel kan bidra till minskad allergenexponering. Cypermetrin, en syntetisk pyretroid substans med insektsavdödande effekt, har visat sig ha god effekt mot vissa *Culicoides*-arter. Uppemot 80% *Culicoides*-mortalitet påvisades inom en timme efter exponering för hår från hästar behandlade med cypermetrin (Papadopoulos *et al.*, 2009). Forskare undersökte nyligen om

topikal behandling av häst med deltametrin gav en repellerande effekt på *Culicoides* spp. Deltametrin är en syntetisk pyretroid som orsakar försenad repolarisation av axon och paralyserar hos *Culicoides* spp. De fann dock inga bevis för varken repellerande eller avdödande effekt (Robin *et al.*, 2015).

Avel

Då sommareksem hos islandshästar är genetiskt (Eriksson *et al.*, 2008) kan sjukdomen förebyggas på lång sikt genom att undvika avel på affekterade individer. I Sverige ska islandshingstar med sommareksem användas med försiktighet i avel. Undantag finns för hingstar födda på Island som inte nedärver sjukdomen. Det finns inga restriktioner gällande avel på affekterade ston (Svenska Islandshästförbundets Stiftelse för Avel, 2015)

DISKUSSION

Patogenesen bakom sommareksem fortsätter att undersökas. Med ökad förståelse för orsakerna bakom sjukdomen ökar möjligheten att lindra symtomen och förhoppningsvis snart även hindra dem från att uppstå. Islandshästar tycks reagera med ett kraftigare IgE-svar än andra, vilket Schrunik och medarbetare (2014) visade i sin studie. Forskarna redovisade dock inte om hästarna var islandsimporterade eller inhemska, vilket kan påverka resultaten då de sistnämnda tycks ha en något annorlunda patogenes än affekterade inhemska islandshästar. Vidare rapporterade Meulenbroeks och medarbetare (2015) att oaffekterade hästar tycks reagera med ett Th1-svar vid antigenstimulering. I pilotstudien som Jonsdottir och medarbetare (2015) kom ut med försökte forskarna styra hästarnas immunsvaret mot ett Th1-svar med hjälp av en ny sorts adjuvant. Studien inkluderade endast ett fåtal hästar och kan ej ses som representativ, dock bör resultaten ändå ses som intressanta och kan ligga till grund för en efterföljande, större studie där mer signifikanta bevis kan fås fram. Hypotesen dessa forskare jobbar kring är huruvida det finns en obalans mellan Th1-, Th2-, och Treg-svaret efter export samt om balansen kan återställas genom att stärka det allergenspecifika Treg-svaret (Jonsdottir *et al.*, 2015). Frågan om varför somliga individer utvecklar ett Th2-svar till att börja med anser jag dock kvarstår. Affekterade hästar tycks producera högre nivåer IL-4, vilket triggar ett Th2-svar, samt lägre nivåer IL-10 och TGF- β , vilka medierar Treg (Hamza *et al.*, 2008). Detta kan bero på att FoxP3 uttrycks mindre hos dessa vid allergenstimulering än hos friska hästar. Forskarna som utfört studien diskuterar huruvida detta beror på att affekterade individer bär på FoxP3-hämmande faktorer eller att oaffekterade individer bär på FoxP3-stimulerande faktorer. De nämner även att IL-4 tycks ha en modulerande effekt på FoxP3-uttrycket (Hamza *et al.*, 2012). Närvaro av IL-4 vid allergenexponering kan alltså vara orsaken till att FoxP3 uttrycks mindre hos affekterade individer och därmed ger ett bristande regulatoriskt immunsvaret.

Betydelsen av en fördröjd immunreaktion är än så länge relativt outforskad. Schaffartzik och medarbetare (2012) skriver mycket om likheten mellan sommareksem och atopiska eksem, där den fördröjda reaktionen är väsentlig del av patogenesen. Genom att utforska likheterna åkommorna emellan tror jag att forskningen kan framskrida fortare. Hästar med sommareksem utgör goda modelldjur för allergiforskning (Hamza *et al.*, 2015; Meulenbroeks *et al.*, 2015) i de fall forskning på djur krävs och då humanforskningen har större ekonomiska medel kan framstegen göras där sedan appliceras vidare på hästarna. Meulenbroeks och medarbetare (2015) diskuterar även om humanmedicinsk forskning där allergentolerans tycks häröra ur en ökning av IgG4-antikroppar. Dessa antikroppar konkurrerar med de allergenspecifika IgE-antikropparna och hindrar därigenom den allergiska kaskaden.

En väl fungerande immunisering innan symtom uppstår anser jag vore det skonsammaste för hästen då detta skulle skona dem från det lidande symtomen åsamkar, istället för att invänta symtom och sedan behandla dessa efter bästa förmåga. Ett försök att uppnå en naturlig immunisering tycks vara tidig export från Island. Om import av islandshästar från Island sker innan tio månaders ålder kan hästarna fortfarande utveckla en resistens mot *Culicoides* spp (Sommer-Locher *et al.*, 2012). Hamza och medarbetare (2015) studerade nyligen regulatoriska T-celler hos föl, deras mödrar och ett antal ettåriga hästar. Proportionen regulatoriska T-celler var signifikant högre hos fölen och uppvisade även en större hämmande förmåga. Dessa fynd stödjer tidig import av Islandsfödda hästar i avseende att minimera risken för sommareksem. Huruvida det är lämpligt att importera hästar under tio månaders ålder och hur den eventuella stressen påverkar så unga hästar har jag ej funnit studier över.

Då immunterapi mot sommareksem ännu är under utveckling är behandlingen av affekterade hästar främst symtomatöst med glukokortikoider, antihistamin och undvikande av allergenexponering.

Då glukokortikoider påverkar många funktioner i kroppen och därmed har potentialen att generera flertalet oönskade effekter bör de användas med försiktighet. Hästens lidande bör sättas i förhållande till det eventuella lidande glukokortikoider kan leda till och risken för utvecklig av biverkningar bör utredas med hänsyn till varje individ. En kortsiktig användning av glukokortikoider för lindring av akuta symtom och vidare medicinering med förslagsvis antihistamin anser jag vara en god långsiktig behandlingsplan. Utvecklandet av dexametason fortskrider, bland annat genom Ekstrand och medarbetares (2014, 2015) studier i ämnet. Prednisolon är ett alternativ som många veterinärer tycks föredra (Johnson *et al.*, 2002). Jag har dock inte hittat studier som undersökt prednisolon som behandling av sommareksem.

En jämförande studie för behandling av *respiratory airway obstruction* har visat att både dexametason och prednisolon lindrar symtomen trots fortsatt exponering av allergener.

Förbättringen var större hos hästarna behandlade med dexametason och doseringen låg också lägre än vid prednisolonbehandling (Leclere *et al.*, 2010). Huruvida detta samband gäller även vid sommareksem är oklart. Cunningham och Dunkel (2008) skriver dock att trots skillnaderna åkommorna emellan tycks de ha liknande immunopatogenes.

Antihistamin tycks vara ett bra alternativ till långtidsbehandling av sommareksem hos häst. Olsén och medarbetare visade 2008 att cetirizin hade god effekt hos häst. Dock kunde inte studien gjord 2011 bekräfta detta. Plasmakoncentrationerna som uppmättes hos hästarna var lika stora i båda studierna och önskad effekt borde således uppvisas även i den andra studien. Den första studien utfördes på oaffekterade hästar och den andra studien utfördes på affekterade hästar som uppvisade symtom, vilket kan tyda på att antihistamin fungerar bättre som prevention än som behandling av symtom. I sin diskussion skriver forskarna att histamin har en mer framträdande roll initialt vid pruritiska sjukdomar och föreslår att antihistamin därför kan vara effektivare tidigare i förloppet. Vidare skriver de att hästarna ofta kliar sig och därmed förvärrar dermatiten och att det kan vara svårt att se en förbättring på tre veckor även om antihistamin kan lindra pruritus (Olsén *et al.*, 2011). Detta kan förklara bristen på signifikant skillnad mellan behandling och placebo i den senare studien. Det faktum att endast två blodprover togs i den senare studien samt att de togs med ett stort mellanrum kan även det påverka resultatet. Hästarna i den andra studien har eventuellt haft lägre koncentrationer av cetirizin i kroppen under behandlingens gång, vilket kan ha betydelse för effekten av läkemedlet.

Antihistamin kan även användas i kombination med glukokortikoidbehandling. Om lindring av symtomen ej sker inom en tvåveckors behandlingsperiod med antihistamin föreslår Yu (2014) att en annan klass antihistamin prövas för att i slutändan kunna hitta den mest effektiva substansen. Precis som hos människor kan det finnas en stor individuell variation i effekten av antihistaminer hos hästar. Jag har dock inte hittat några studier som stödjer användandet av något annat antihistamin som är godkänt i Sverige än just cetirizin. I och med den nyligen publicerade studien gällande cetirizins bindningsplatser till serumalbumin tycks forskningen gå framåt och förhoppningsvis kan en ökad förståelse för farmakokinetiken i framtiden leda till utvecklandet av potenta ekvina antihistamin.

Glukokortikoider och antihistamin verkar vara goda behandlingsalternativ. Dock förfaller deras hämmande effekt inte verka fullt ut, då många inflammatoriska mediatorer förblir ohämmade. Vidare forskning kring de bakomliggande orsakerna till inflammatorisk sjukdom och de medverkande mediaturerna tycks dock behövas innan ytterligare läkemedel kan utvecklas.

Prevention tycks vara den viktigaste faktorn då undvikande av bakomliggande orsak till sjukdom givetvis förhindrar sjukdom effektivast. Prevention åstadkoms förslagsvis genom optimering av miljön hästarna vistas i. Då vissa utomhusmiljöer förfaller gynna *Culicoides* spp (Steinman *et al.*,

2003) kan omgivningen hästen vistas i manipuleras. Förslagsvis kan träd och buskar fällas för att öka vindgenomströmning och -hastighet.

Hästarna kan även skyddas mot bitande insekter med täcke och insektsrepellerande medel. Då olika sorters svidknott tycks föredra olika födeställen (Braverman, 1988) bör ett täcke skydda både dorsala och ventrala mittlinjen. Om hästen uppvisar symtom även vid huvudregionen bör även detta skyddas mot exponering. Jag har inte hittat några studier som undersöker det eventuella lidandet hästen utsätts för då den täckas om sommaren. Ett heltäckande eksemtäcke kan tänkas försvåra temperaturreglering och påverka hästens naturliga beteende. Det eventuella lidandet ett heltäckande täcke kan åsamka bör dock ställas mot det utbredda lidande sommareksem orsakar. Ett mindre lidande kan ofta anses godtagbart då det förhindrar ett större lidande.

Ett långsiktigt mål kan vara att i möjligaste mån undvika avel på affekterade djur. Detta förfaller dock inte alltid nödvändigt då sommareksem är en multifaktoriell sjukdom (Björnsdottir *et al.*, 2006) och många av de importerade hästarna bär troligtvis inte på den genetiska faktorn bakom sjukdomen utan insjuknar efter import då de ej utvecklat adekvat skydd under unga år. Innan alla affekterade individer tas ur avel bör den genetiska faktorn därför först kunna särskiljas. Ett genetiskt test bör utvecklas, så att inte genetiskt värdefulla individer kasseras för avel trots att de inte nedärver sjukdomer. Utvecklandet av ett sådant test pågår för närvarande inom ett forskningsprojekt kallat Horsegene. Projektet finansieras av EU och innebär på lång sikt att hästägare och uppfödare förhoppningsvis lättare kan fatta beslut gällande avel och vistelsemiljö för genetiskt affekterade individer redan innan symtom uppkommer (Horsegene, 2016).

Det finns ett flertal diagnostiska tester tillgängliga för diagnostisering av sommareksem. Dessa är dock inte fullt pålitliga. Dessutom tycks de endast kunna användas till hästar med kliniska tecken (Wagnet *et al.*, 2009). I detta skede kan diagnostisering baseras enbart på symtom och anamnes, vilket gör ett diagnostiskt test överflödigt. Många av salivallergenerna hos *Culicoides* spp har identifierats vilket kan göra att en mer precis diagnostisering kan utföras.

Förståelse för mekanismerna bakom sommareksem ökar ständigt och lägger grund för utvecklingen av behandlingsalternativen. Då ingen behandlingsmetod tycks fullständig för sig verkar en kombination av antihistamin och glukokortikoider ihop med adekvata preventiva åtgärder så som miljöoptimering, insektsrepellering och skyddande täcke vara det mest optimala i dagsläget. En väl fungerande immunterapi vore optimalt att få fram som ytterligare behandlingsalternativ, där islandsfödda hästar kan vaccineras innan import och affekterade hästar effektivt kan desensibiliseras och därmed slippa det lidande sommareksem åsamkar.

REFERENSLISTA

- Björnsdóttir, S., Sigvaldadóttir, J., Broström, H., Langvad, B., Sigurdsson, A. (2006). Summer Eczema in Exported Icelandic Horses: Influence of Environmental and Genetic Factors. *Acta Veterinaria Scandinavica* 48: 48.3.
- Braverman, Y. (1988). Preferred Landing Sites of *Culicoides* Species (Diptera: Ceratopogonidae) on a Horse in Israel and Its Relevance to Summer Seasonal Recurrent Dermatitis (sweet Itch). *Equine Veterinary Journal* 20, no. 6: 426–29.
- Cohen, N. D., G. K. Carter. (1992). Steroid Hepatopathy in a Horse with Glucocorticoid-Induced Hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200, no. 11: 1682–84.
- Cunningham, F., Dunkel, B. (2008). Equine recurrent airway obstruction and insect bite hypersensitivity: Understanding the Diseases and Uncovering Possible New Therapeutic Approaches. *The Veterinary Journal* 177, no. 3: 334–44.
- Ekstrand, C., Bondesson, U., Gabrielsson, J., Hedeland, M., Kallings, P., Olsén, L., Ingvast-Larsson, C. (2014). Plasma Concentration-Dependent Suppression of Endogenous Hydrocortisone in the Horse after Intramuscular Administration of Dexamethasone-21-Isonicotinate. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 38, no 3: 235–42.
- Ekstrand, C., Ingvast-Larsson, C., Olsén, L., Herdeland, M., Bondesson, U., Gabrielsson, J. (2015). A Quantitative Approach to Analyzing Cortisol Response in the Horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, November 1, 2015.
- Eriksson, S., Grandinson, K., Fikse, F., Lindberg, L., Mikko, S., Broström, H., Frey, R., Sundquist, M., Lindgren, G. (2008). Genetic Analysis of Insect Bite Hypersensitivity (summer Eczema) in Icelandic Horses. *Animal* 2, no. 03: 360–65.
- Fadok, V. A., Greiner, E. C. (1990). Equine Insect Hypersensitivity: Skin Test and Biopsy Results Correlated with Clinical Data. *Equine Veterinary Journal* 22, no. 4: 236–40.
- Foster, A.P., Lees, P., Cunningham, F. M. (1995). Platelet Activating Factor Mimics Antigen-Induced Cutaneous Inflammatory Responses in Sweet Itch Horses. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 44, no. 2: 115–28.
- Hamza, E., Akdis, C. A., Wagner, B., Steinbach, F., Marti, E. (2013) In Vitro Induction of Functional Allergen-Specific CD4⁺ CD25^{high} Treg Cells in Horses Affected with Insect Bite Hypersensitivity. *Clinical & Experimental Allergy* 43, no. 8: 889–901.
- Hamza, E., Mirkovitch, J., Steinbach, F., Marti, E. (2015) Regulatory T Cells in Early Life: Comparative Study of CD4 + CD25 High T Cells from Foals and Adult Horses. *PLOS ONE* 10, no. 3
- Hamza, E., Steinbach, F., Marti, E. (2012). CD4 CD25 T Cells Expressing FoxP3 in Icelandic Horses Affected with Insect Bite Hypersensitivity. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 148, no. 1–2: 139–44.
- Hamza, E., Wagner, B., Jungi, T. W., Mirkovitch, J., Marti, E. (2008). Reduced Incidence of Insect-Bite Hypersensitivity in Icelandic Horses Is Associated with a down-Regulation of Interleukin-4 by Interleukin-10 and Transforming Growth Factor- β 1. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 122, no. 1–2: 65–75.

- Handing, K. B., Shabalin, I. G., Szlachta, K., Majorek, K. A., Minor, W. (2016). Crystal Structure of Equine Serum Albumin in Complex with Cetirizine Reveals a Novel Drug Binding Site. *Molecular Immunology* 71: 143–51.
- Horsegene. *Insect Bite Hypersensitivity*. http://www.bi.w.kuleuven.be/GENLOG/horsegene/insect_bite_hypersensitivity.html [2016-03-20]
- Janeřfjord, C. (2006). Th1, Th2 and Treg Associated Factors in Relation to Allergy [Elektronisk Resurs]. *Institutionen för molekylär och klinisk medicin*, 2006. <http://liu.diva-portal.org/smash/get/diva2:21856/FULLTEXT01.pdf>
- Johnson, P. J., Slight, S. H., Ganjam, V. K., Kreeger, J.M. (2002). Glucocorticoids and Laminitis in the Horse. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice* 18, no. 2: 219–36.
- Jonsdottir, S., Hamza, E., Janda, J., Rhyner, C., Meinke, A., Marti, E., Svansson, V., Torsteinsdottir, S. (2015) Developing a Preventive Immunization Approach against Insect Bite Hypersensitivity Using Recombinant Allergens: A Pilot Study. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 166, no. 1–2: 8–21
- Kuroda, T., Nagata, S. I., Takizawa, Y., Tamura, N., Kusano, K., Mizobe, F., Hariu, K. (2013). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of D-Chlorpheniramine Following Intravenous and Oral Administration in Healthy Thoroughbred Horses. *The Veterinary Journal* 197, no. 2: 433–37.
- Leclere, M., Lefebvre-Lavoie, J., Beauchamp, G., Lavoie, J. P. (2010). Efficacy of Oral Prednisolone and Dexamethasone in Horses with Recurrent Airway Obstruction in the Presence of Continuous Antigen Exposure. *Equine Veterinary Journal* 42, no. 4: 316–21.
- Läkemedelsindustriföreningen. (2015). *Farmaceutiska specialiteter i Sverige för veterinärmedicinskt bruk - FASSvet*. Stockholm (Läkemedelsindustriföreningen Service AB).
- Meulenbroeks, C., van der Lugt, J. J., van der Meide, N., Willemse, T., Rutten, V., Zaiss, D. (2015). Allergen-Specific Cytokine Polarization Protects Shetland Ponies against *Culicoides Obsoletus*-Induced Insect Bite Hypersensitivity. *PloS One* 10, no. 4: e0122090.
- Olsén, L., Bondesson, U., Broström, H., Olsson, U., Mazogi, B. (2011). Pharmacokinetics and Effects of Cetirizine in Horses with Insect Bite Hypersensitivity. *The Veterinary Journal* 187, no. 3: 347–351.
- Olsén, L., Bondesson, U., Broström, H., Tjälve, H., Ingvast Larsson, C., Tjälve, H. (2008). Cetirizine in Horses: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Repeated Oral Administration. *The Veterinary Journal* 177, no. 2: 242–49.
- Olsén, L., Ingvast Larsson, C., Larsson, P., Brostrom, H., Bondesson, U., Tjälve, H. (2006). Fexofenadine in Horses: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Effect of Ivermectin Pretreatment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 29, no. 2: 129–35.
- Papadopoulos, E., Rowlinson, M., Bartram, D., Carpenter, S., Mellor, P., Wall, R. (2010). Treatment of Horses with Cypermethrin against the Biting Flies *Culicoides Nubeculosus*, *Aedes Aegypti* and *Culex Quinquefasciatus*. *Veterinary Parasitology* 169, no. 1–2: 165–71.
- Petersen, A., Schott, H. C. (2009). Effects of Dexamethasone and Hydroxyzine Treatment on Intradermal Testing and Allergen-Specific IgE Serum Testing Results in Horses. *Veterinary Dermatology* 20, no. 5–6: 615–22.

- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (2014). Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. I: Meghan Ziegler and Alexandra Mortimer (red), *Rang and Dale's Pharmacology*. Eight edition. London: Elsevier, 331-333.
- Rashmir-Raven, A., Petersen, A. (2015). Hypersensitivity Diseases. I: Robinson, K., Sprayberry, A., Edward, N. (red) *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine*. Seventh Edition. St. Louis: W.B. Saunders, 553–559.
- Riek, R. F. (1953). Studies on Allergic Dermatitis ('queensland Itch') of the Horse. *Australian Veterinary Journal* 29, no. 7: 177–84.
- Robin, M., Archer, D., McGowan, C., Garros, C., Gardès, L., Baylis, M. (2015). Repellent Effect of Topical Deltamethrin on Blood Feeding by *Culicoides* on Horses. *Veterinary Record* 176, no. 22: 574–574.
- Schaffartzik, A., Hamza, E., Janda, J., Crameri, R., Marti, E., Rhyner, C. (2012). Equine Insect Bite Hypersensitivity: What Do We Know? *Veterinary Immunology and Immunopathology* 147, no. 3–4: 113–26.
- Schaffartzik, A., Marti, E., Crameri, R., Rhyner, C. (2010). Cloning, Production and Characterization of Antigen 5 like Proteins from *Simulium Vittatum* and *Culicoides Nubeculosus*, the First Cross-Reactive Allergen Associated with Equine Insect Bite Hypersensitivity. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 137, no. 1–2: 76–83.
- Schurink, A., van der Meide, N. M. A., Savelkoul, H. F. J., Ducro, B. J., Tijhaar, E. (2014). Factors Associated with *Culicoides Obsoletus* Complex Spp.-Specific IgE Reactivity in Icelandic Horses and Shetland Ponies. *The Veterinary Journal* 201, no. 3: 395–400.
- Sommer-Locher, B., Endriss, V., Fromm, E. (2012). Various Circumstances Regarding Initial Allergen Exposure and Their Influence on Development of Insect Bite Hypersensitivity in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science* 32, no. 3: 158–63.
- Statens jordbruksverk (2015). Författning (SJVFS 2015:32) om läkemedel och läkemedelsanvändning. Saknummer D 9. *Statens jordbruksverks författningssamling*.
- Steinman, A., Peer, G., Klement, E. (2003). Epidemiological Study of *Culicoides* Hypersensitivity in Horses in Israel. *Veterinary Record* 152, no. 24: 748–51.
- Sturfelt, G., Truedsson, L., Bjermer, L., Werner, S., Nived, O. (2016). *Allergiska Och Immunologiska Tillstånd*. <http://www.lakemedelsboken.se/kapitel/allergiska-och-immunologiska-tillstand/allergiska-och-immunologiska-tillstand.html> [2016-03-06]
- Svenska Islandshästförbundets Stiftelse för Avel (2015-06). *Interna regler för Svenska Islandshästförbundets Stiftelse för Avel*. <http://sifavel.se/wp-content/uploads/2015/06/Interna-regler-juni-2015.pdf> [2016-03-10]
- Tizard, I. R. (2013). Type I Hypersensitivity. I: *Veterinary Immunology*. Ninth edition. St. Louis: Elsevier, 326-345.
- Törneke, K., Ingvast-Larsson, C., Pettersson, K., Bergvall, K., Hedeland, M., Bondesson, U., Broström, H. (2003) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clemastine in Healthy Horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 26, no. 2: 151–57.

- Van Grevenhof, E. M., Ducro, B., Heuven, H. C. M., Bijma, P. (2007). Identification of Environmental Factors Affecting the Prevalence of Insect Bite Hypersensitivity in Shetland Ponies and Friesian Horses in the Netherlands. *Equine Veterinary Journal* 39, no. 1: 69–73.
- von Niederhäusern, R., Lincoln, V. J., Page P. C., Kopp, C., Mathis, A., Burger, D., Herholz, C. (2015). Protection of Horses against *Culicoides* Biting Midges in Different Housing Systems in Switzerland. *Veterinary Parasitology* 210, no. 3–4: 206–14.
- Wagner, B., Miller Jr., W. H., Erb, H. N., Lunn, D. P., Antczak, D. F. (2009). Sensitization of Skin Mast Cells with IgE Antibodies to *Culicoides* Allergens Occurs Frequently in Clinically Healthy Horses. *Special Issue: Immunoglobulin E and Allergy in Domestic Animals* 132, no. 1: 53–61.
- Wagner, B., Miller, W. H., Morgan, E. E., Hillegas, J. M., Erb, H. N., Leibold, W., Antczak, D. F. (2006). IgE and IgG Antibodies in Skin Allergy of the Horse. *Veterinary Research* 37, no. 6: 13.
- Yu, A. A. (2014) *Culicoides* Hypersensitivity: Therapy. I: Rosenkrantz, W. (red), *Veterinary Allergy*. United Kingdom: Wiley, 297–306.